

REC'D PCT/PTO 16 JUL 2004

PCT/JP03/00394

日本国特許庁

0/501698

JAPAN PATENT OFFICE

04.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 1月18日

出願番号

Application Number:

特願2002-009737

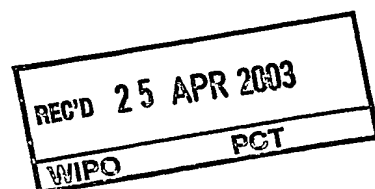
[ST.10/C]:

[JP2002-009737]

出願人

Applicant(s):

鐘淵化学工業株式会社

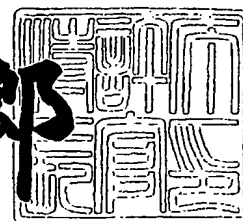


PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月 8日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3024078

【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4705

【提出日】 平成14年 1月18日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 37/88  
A23L 1/48  
A61K 31/05

【発明者】

    【住所又は居所】 神戸市垂水区塩屋町6-31-17-2018

    【氏名】 植田 尚宏

【発明者】

    【住所又は居所】 神戸市垂水区塩屋町6-31-17-2113

    【氏名】 大野 直生

【発明者】

    【住所又は居所】 明石市相生町1-10-36-601

    【氏名】 北村 志郎

【発明者】

    【住所又は居所】 姫路市網干区和久140-15

    【氏名】 上田 恭義

【特許出願人】

    【識別番号】 000000941

    【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

    【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 005027

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】

要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 還元型補酵素 $Q_{10}$ を安定化するための方法並びに組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】還元型補酵素 $Q_{10}$ を酸化から防護するための方法であって、還元型補酵素 $Q_{10}$ を、主成分が油脂（但し、オリーブ油を除く）及び／又はポリオールからなり、且つ、還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定化を実質的に阻害しない組成物とすることを特徴とする還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定化方法。

【請求項2】油脂が、ヤシ油、パーム油、菜種油、米油、落花生油、コーン油、小麦胚芽油、大豆油、エゴマ油、綿実油、ヒマワリ種子油、カボック油、月見草油、シア脂、サル脂、カカオ脂、ゴマ油、サフラワー油、豚脂、乳脂、魚油、牛脂、これらを分別、水素添加、エステル交換等により加工した油脂、中鎖脂肪酸トリグリセリド、脂肪酸の部分グリセリド、リン脂質のうちの少なくとも1種である請求項1記載の方法。

【請求項3】ポリオールが、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールのうちの少なくとも1種である請求項1又は2記載の方法。

【請求項4】油脂／（油脂＋ポリオール）の重量比が1／10以上である請求項1、2又は3記載の方法。

【請求項5】組成物中のビタミンEの含有量は、補酵素 $Q_{10}$ を除いた系を基準として、4重量%未満である請求項1、2、3又は4記載の方法。

【請求項6】組成物中の合成乳化剤の含有量は、補酵素 $Q_{10}$ を除いた系を基準として、30重量%以下である請求項1、2、3、4又は5記載の方法。

【請求項7】組成物中の油脂及び／又はポリオールの含有率は、補酵素 $Q_{10}$ を除いた系を基準として、70重量%以上である請求項1、2、3、4、5又は6記載の方法。

【請求項8】組成物中の還元型補酵素 $Q_{10}$ の含有量は、5重量%超である請求項1、2、3、4、5、6又は7記載の方法。

【請求項9】還元型補酵素 $Q_{10}$ は外部添加したものである請求項1、2、3、4、5、6、7又は8記載の方法。

【請求項10】脱酸素雰囲気下に行われる請求項1、2、3、4、5、6、

7、8又は9記載の方法。

【請求項11】油脂及び／又はポリオールは、食用又は医薬用に許容されるものである請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10記載の方法。

【請求項12】40℃、空气中、遮光条件下に3日間保存後の還元型補酵素 $Q_{10}$ 保持率が、還元型補酵素 $Q_{10}$ と油脂及び／又はポリオールのみからなる組成物を同条件で保存後の保持率を100%として、95%以上である請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又は11記載の方法。

【請求項13】還元型補酵素 $Q_{10}$ を含有する組成物であって、主成分が油脂（但し、オリーブ油を除く）及び／又はポリオールからなり、還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定化を実質的に阻害しないものであることを特徴とする組成物。

【請求項14】油脂が、ヤシ油、パーム油、菜種油、米油、落花生油、コーン油、小麦胚芽油、大豆油、エゴマ油、綿実油、ヒマワリ種子油、カボック油、月見草油、シア脂、サル脂、カカオ脂、ゴマ油、サフラワー油、豚脂、乳脂、魚油、牛脂、これらを分別、水素添加、エステル交換等により加工した油脂、中鎖脂肪酸トリグリセリド、脂肪酸の部分グリセリド、リン脂質のうちの少なくとも1種である請求項13記載の組成物。

【請求項15】ポリオールが、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールのうちの少なくとも1種である請求項13又は14記載の組成物。

【請求項16】油脂／（油脂＋ポリオール）の重量比が1／10以上である請求項13、14又は15記載の組成物。

【請求項17】組成物中のビタミンEの含有量は、補酵素 $Q_{10}$ を除いた系を基準として、4重量%未満に最小化されたものである請求項13、14、15又は16記載の組成物。

【請求項18】組成物中の合成乳化剤の含有量は、補酵素 $Q_{10}$ を除いた系を基準として、30重量%以下である請求項13、14、15、16又は17記載の組成物。

【請求項19】組成物中の油脂及び／又はポリオールの含有率は、補酵素 $Q_{10}$ を除いた系を基準として、70重量%以上である請求項13、14、15、1

6、17又は18記載の組成物。

【請求項20】組成物中の還元型補酵素 $Q_{10}$ の含有量は、5重量%超である請求項13、14、15、16、17、18又は19記載の組成物。

【請求項21】実質的に、還元剤の酸化物が共存しない請求項13、14、15、16、17、18、19又は20記載の組成物。

【請求項22】還元型補酵素 $Q_{10}$ は外部添加したものである請求項13、14、15、16、17、18、19、20又は21記載の組成物。

【請求項23】脱酸素雰囲気下に調製又は保管される請求項13、14、15、16、17、18、19、20、21又は22記載の組成物。

【請求項24】油脂及び／又はポリオールは、食用又は医薬用に許容されるものである請求項13、14、15、16、17、18、19、20、21、22又は23記載の組成物。

【請求項25】請求項13～24の何れかに記載される組成物を加工した経口投与形態。

【請求項26】形態がカプセル剤である請求項25記載の経口投与形態。

【請求項27】40℃、空气中、遮光条件下に3日間保存後の還元型補酵素 $Q_{10}$ 保持率が、還元型補酵素 $Q_{10}$ と油脂及び／又はポリオールのみからなる組成物を同条件で保存後の該保持率を100%として、95%以上である請求項13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25又は26記載の組成物又は経口投与形態。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定化方法、並びに、還元型補酵素 $Q_{10}$ を安定に保持することができる組成物に関する。還元型補酵素 $Q_{10}$ は、酸化型補酵素 $Q_{10}$ と比較して高い経口吸収性を示し、優れた医薬品、治療薬、予防薬、食品、栄養機能食品、特定保健用食品、栄養剤、栄養補助剤、動物薬、飲料、飼料、化粧品等として有用な化合物である。

【0002】

## 【従来の技術】

還元型補酵素 $Q_{10}$ は、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素 $Q_{10}$ を得た後、クロマトグラフィーにより流出液中の還元型補酵素 $Q_{10}$ 区分を濃縮する方法等により得られることが知られている（特開平10-109933号公報）。この場合には、上記還元型補酵素 $Q_{10}$ 中に含まれる酸化型補酵素 $Q_{10}$ を、水素化ホウ素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム（次亜硫酸ナトリウム）等の一般的な還元剤を用いて還元した後、クロマトグラフィーによる濃縮を行っても良いこと、また、還元型補酵素 $Q_{10}$ は、既存の高純度補酵素 $Q_{10}$ に上記還元剤を作用させる方法によっても得られることが、該特許公報中に記載されている。

## 【0003】

しかしながら、このようにして得られる還元型補酵素 $Q_{10}$ は、必ずしも純度が高い状態では取得できず、例えば、酸化型補酵素 $Q_{10}$ をはじめとする不純物を含む油状物や半固体状として得られやすい。

## 【0004】

本発明者らは、鋭意検討の結果、高品質の還元型補酵素 $Q_{10}$ を得るための製法を確立し特許出願した（特願2001-214471、同2001-214474、同2001-214475、同2001-214478、同2001-214480、同2001-214481、同2001-214482、同2001-215804、同2001-230620、同2001-312179）。

## 【0005】

しかしながら、還元型補酵素 $Q_{10}$ は、分子酸素によって酸化型補酵素 $Q_{10}$ に酸化されやすく、上記特許出願のような方法により高品質の還元型補酵素 $Q_{10}$ を製造した場合でも、還元型補酵素 $Q_{10}$ を医薬品、治療薬、予防薬、食品、栄養機能性食品、特定保健用食品、栄養剤、栄養補助剤、動物薬、飲料、飼料、化粧品等、或いはそれらの素材や組成物に加工する際、及び／又は、加工後保存する際、の安定化が重要な課題として残されている。上記の加工や保存に際して、完全な酸素の除去或いは遮断は極めて難しく、特に加工時の加温や長期にわたる保存において、残存する或いは混入する酸素が大きな悪影響を及ぼす。上記酸化は、酸化

型補酵素 $Q_{10}$ の副生といった品質面の問題に直結する。

【0006】

このように還元型補酵素 $Q_{10}$ を安定化する（酸化から防護する）ことは非常に重要な課題であるが、現在まで還元型補酵素 $Q_{10}$ が市販されていないために、還元型補酵素 $Q_{10}$ を安定に保持するための方法及び組成物に関する研究はほとんどなされていない。わずかに、還元剤を用いる安定化方法並びに組成物について記述した例（国際公開公報W001/52822号）を認めるのみである。

【0007】

この公開公報には、

- 1) 還元型補酵素 $Q_{10}$ 、還元型補酵素 $Q_{10}$ が酸化型補酵素 $Q_{10}$ に酸化されるのを抑制するために有効な量の還元剤、及び、上記還元型補酵素 $Q_{10}$ と上記還元剤を溶解するために有効な量の界面活性剤又は植物油又はこれらの混合物、そして必要に応じて溶媒からなる組成物、
  - 2) 上記組成物をゼラチンカプセル又はタブレットに製剤化した経口投与のための組成物、更に、
  - 3) 酸化型補酵素 $Q_{10}$ 並びに還元剤を用いてin situで還元型補酵素 $Q_{10}$ を含有する上記組成物を調製する方法
- が開示されている。

【0008】

しかしながら、上記公開公報には、組成物中に含まれる還元型補酵素 $Q_{10}$ の品質や安定化効果等に関する詳細な記述はない。また、上記の組成物やその調製方法は、組成物に複数の役割（すなわち、第一に酸化型補酵素 $Q_{10}$ を還元型補酵素 $Q_{10}$ に還元する反応の場としての役割、第二に還元型補酵素 $Q_{10}$ を安定に保持する役割）を持たせるため、非常に複雑・煩雑なものとなっている。

【0009】

さらに、上記組成物やその調製方法においては、反応混合物がそのまま用られているために必ずしも安全であるとは言い難い点に注目すべきである。具体的には、酸化型補酵素 $Q_{10}$ を還元型補酵素 $Q_{10}$ に還元する際に還元剤としてアスコルビン酸類を用いているが、このアスコルビン酸類が酸化されて相当量のデヒドロ



アスコルビン酸類を生じ、それが上記組成物中に混入する点である。デヒドロアスコルビン酸類は、アスコルビン酸類とは異なり、有害性が高い。たとえば、肝臓や腎臓中の過酸化脂質量の増加と抗酸化物質の減少や腎臓中のシュウ酸量の増加が報告されており、酸化ストレスに対する抵抗力の低下や尿管結石を発症し易い（ニュートリション リサーチ (Nutriton Research) 13巻、667-676項、1993年）等の副作用が懸念される。

#### 【0010】

また、還元型補酵素 $Q_{10}$ を含有する組成物としては、特開平10-109933には、補酵素 $Q_{10}$ （酸化型：還元型＝5：95）0.3gとオリーブ油6.0ml（5.45g）からなる組成物（組成物中の還元型補酵素 $Q_{10}$ の含有率：4.96重量%）、並びに、補酵素 $Q_{10}$ （酸化型：還元型＝15：85）20重量部、ビタミンE15重量部及び大豆油350重量部からなる組成物（組成物中の還元型補酵素 $Q_{10}$ の含有率：4.42重量%、補酵素 $Q_{10}$ を除いた系を基準とするビタミンE含有率：4.11重量%）を開示している。

#### 【0011】

しかしながら、同公報中には、還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定性等に関する記述は全くなく、又、本発明者らが検討した結果、上記組成物は還元型補酵素 $Q_{10}$ を安定に保持するための組成物としては必ずしも好ましいものではないことが分かった。

#### 【0012】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記に鑑み、還元型補酵素 $Q_{10}$ を含有する医薬品、治療薬、予防薬、食品、栄養機能性食品、特定保健用食品、栄養剤、栄養補助剤、動物薬、飲料、飼料、化粧品等或いはそれらの素材や組成物に加工するに際して、及び／又は、加工後保存するに際して、還元型補酵素 $Q_{10}$ を酸化から防護して安定に保持するための簡便且つ好適な方法並びに組成物を提供することを目的とする。

#### 【0013】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、医薬品、治療薬、予

防薬、食品、栄養機能性食品、特定保健用食品、栄養剤、栄養補助剤、動物薬、飲料、飼料、化粧品等或いはそれらの素材や組成物の調製にこれまで一般的に使用されてきた成分が還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定化（すなわち、酸化からの防護効果）に対して必ずしも好適に作用しないことを見出した。更に、複雑・煩雑な組成物を調製しなくとも、還元型補酵素 $Q_{10}$ が油脂及び／又はポリオールが存在下では、分子酸素による酸化から驚くほど好適に防護されることを見出し、本発明を完成させた。

## 【0014】

すなわち、本発明は、還元型補酵素 $Q_{10}$ を酸化から防護するための方法であって、還元型補酵素 $Q_{10}$ を、主成分が油脂（但し、オリーブ油を除く）及び／又はポリオールからなり、且つ、還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定化を実質的に阻害しない組成物とすることを特徴とする還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定化方法である。

## 【0015】

また、本発明は、還元型補酵素 $Q_{10}$ を含有する組成物であって、主成分が油脂（但し、オリーブ油を除く）及び／又はポリオールからなり、還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定化を実質的に阻害しない組成物である。

## 【0016】

本発明によれば、ことさらに複数の成分を添加することなく、好ましくは、近年の天然志向に合う組成物、すなわち、還元型補酵素 $Q_{10}$ を天然の基材を用いて調製（加工）した組成物を提供することができる。

## 【0017】

以下、本発明を詳細に説明する。なお、本明細書において、補酵素 $Q_{10}$ とのみ記載した場合は、酸化型、還元型を問わず、両者が混在する場合には混合物全体を表すものである。

## 【0018】

## 【発明の実施の形態】

本発明の実施においては、分子酸素による還元型補酵素 $Q_{10}$ から酸化型補酵素 $Q_{10}$ への酸化を抑制する為に、油脂及び／又はポリオールを用いる。

## 【0019】

本発明において、還元型補酵素 $Q_{10}$ は、還元型補酵素 $Q_{10}$ 単独でも良く、又、酸化型補酵素 $Q_{10}$ との混合物であっても良い。上記混合物の場合、還元型補酵素 $Q_{10}$ の補酵素 $Q_{10}$ （すなわち、還元型補酵素 $Q_{10}$ 及び酸化型補酵素 $Q_{10}$ ）に占める割合は、特に制限されないが、例えば20重量%以上、普通40重量%以上、好ましくは60重量%以上、より好ましくは80重量%以上、とりわけ90重量%以上、なかんずく96重量%以上である。上限は100重量%であり、特に限定されないが、普通99.9重量%以下である。

## 【0020】

上記油脂及び／又はポリオールとしては、食用又は医薬用に許容されるものであるのが好ましい。

## 【0021】

上記油脂としては、動植物からの天然油脂であってもよく、合成油脂や加工油脂であってもよい。植物油脂としては、例えば、ヤシ油、パーム油、菜種油、米油、落花生油、コーン油、小麦胚芽油、大豆油、エゴマ油、綿実油、ヒマワリ種子油、カボック油、月見草油、シア脂、サル脂、カカオ脂、ゴマ油、サフラワー油等を挙げることができ、動物油脂としては、例えば、豚脂、乳脂、魚油、牛脂等を挙げることができ、更に、これらを分別、水素添加、エステル交換等により加工した油脂（例えば、硬化油）も挙げることができる。言うまでもなく、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）や脂肪酸の部分グリセリド、リン脂質等も使用しうる。

## 【0022】

中鎖脂肪酸トリグリセリドとしては、例えば、脂肪酸の炭素数が各々6～12、好ましくは8～12のトリグリセリドを挙げることができ、また、脂肪酸の部分グリセリドとしては、例えば、脂肪酸の炭素数が各々6～18、好ましくは6～12のモノグリセリドやジグリセリドを挙げることができる。

## 【0023】

上記油脂のうち、取り扱い易さ、臭気等の面から植物油脂、合成油脂や加工油脂が好ましい。これらは油脂の価格、還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定性や補酵素 $Q_{10}$ の溶解性等を考慮して選定するのが好ましい。例えば、ヤシ油、パーム油、菜種油

、米油、大豆油、綿実油、MCT等が好ましく、米油、大豆油、MCT等が特に好ましい。尚、補酵素 $Q_{10}$ の溶解性の観点からはMCTを特に好適に使用することができる。但し、本発明に用いる油脂として、オリーブ油は還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定化の観点から好ましくない。

## 【 0 0 2 4 】

上記ポリオールとしては、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、或いは、ポリエチレングリコール（好ましくは分子量300～1000のポリエチレングリコール）等の食用又は医薬用に有用で安全なポリオールを使用するのが好ましい。特にグリセリンを好ましく使用しうる。

## 【 0 0 2 5 】

上記油脂、上記ポリオールは、それぞれ単独でも使用できるし、上記油脂の混合物、上記ポリオールの混合物、或いは、これらの混合物としても使用しうる。

## 【 0 0 2 6 】

本発明においては、還元型補酵素 $Q_{10}$ は、主成分が上記の油脂及び／又はポリオールからなる組成物として提供される。上記組成物中、還元型補酵素 $Q_{10}$ は溶解又は懸濁されている。

## 【 0 0 2 7 】

上記組成物においては、上記の油脂とポリオールの量比は、特に制限されないが、補酵素 $Q_{10}$ の溶解性も考慮して、油脂／（油脂＋ポリオール）の重量比として、普通、1／10以上、好ましくは1／5以上、より好ましくは1／2以上、とりわけ2／3以上である。言うまでもなく、ポリオールを含まない場合も好適である。

## 【 0 0 2 8 】

上記組成物は、還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定化を実質的に阻害しない組成物であるのが好ましい。

## 【 0 0 2 9 】

例えば、ビタミンEは安定化剤として一般によく使用される成分であるが、前記特開平10-109933に記載の組成物のように多量（補酵素 $Q_{10}$ を除いた系を基準として4.11重量％）に含まれると、還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定化を阻

害することが確認された。従って、ビタミンEは、本発明における必須成分ではなく、組成物の用途によりビタミンEを使用する場合は、補酵素Q<sub>10</sub>を除いた系を基準として4重量%未満に最小化すべきである。

## 【0030】

また、例えば、TweenやSpan等の合成乳化剤（合成界面活性剤）も、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の安定化を阻害することが確認された。従って、上記合成乳化剤は、本発明における必須成分ではない。組成物の用途により、乳化剤を使用する場合、上記合成乳化剤は必要最小量、例えば、補酵素Q<sub>10</sub>を除いた系を基準として、普通30重量%以下、好ましくは20重量%以下、より好ましくは10重量%以下、とりわけ5重量%以下に制限すべきであり、合成乳化剤の代わりに、例えばレシチン等の天然乳化剤を用いることがより好ましい。

## 【0031】

言うまでもなく、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の安定化を実質的に阻害しない成分や実質的に阻害しない量の添加は許容されうるし、また、そのような成分は数多く存在するであろう。この観点から、本発明は、還元型補酵素Q<sub>10</sub>を、主成分が油脂（但し、オリーブ油を除く）及び／又はポリオールからなり、且つ、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の安定化を実質的に阻害しないような組成物とすることを発明の本質として規定するものである。本発明の最も単純な構成は、言うまでもなく、還元型補酵素Q<sub>10</sub>と油脂及び／又はポリオールのみからなる組成物、並びに、該組成物とすることにより還元型補酵素Q<sub>10</sub>を安定化する方法である。

## 【0032】

ここで、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の安定化を実質的に阻害しないとは、油脂及び／又はポリオール以外の成分が、油脂及び／又はポリオールが本来有する酸化防護効果を5%も損なわないことを意味する。すなわち、還元型補酵素Q<sub>10</sub>と油脂及び／又はポリオールのみからなる組成物を、空气中、40℃、遮光条件下に3日保存後の還元型補酵素Q<sub>10</sub>保持率を100%として、油脂及び／又はポリオール以外の成分を添加した組成物を同条件で保存した場合に、95%以上の保持率を示すことを表す。

## 【0033】

尚、本発明の組成物において、上記の油脂及び／又はポリオール含有率が高いものが好ましく用いられうる。特に制限されないが、補酵素 $Q_{10}$ を除いた系を基準として、上記含有率が、例えば70重量%以上、好ましくは80重量%以上、より好ましくは90重量%以上、とりわけ96重量%以上、なかんずく97重量%以上である。

## 【0034】

又、本発明の組成物において、還元型補酵素 $Q_{10}$ の含有量は、特に制限されないが、還元型補酵素 $Q_{10}$ の安定性や使用の容易さ・便利さ等を考慮して、例えば、普通、5重量%超、好ましくは6重量%超、より好ましくは8重量%超である。上限は特に制限されないが、液性状等を考慮して、普通50重量%、好ましくは30重量%、より好ましくは20重量%以下である。

## 【0035】

尚、本発明の組成物は、外部添加した還元型補酵素 $Q_{10}$ を含有する組成物であっても良く、上記の油脂及び／又はポリオール中で酸化型補酵素 $Q_{10}$ を亜ジチオン酸ナトリウム（次亜硫酸ナトリウム）等の還元剤を用いて還元することにより得た還元型補酵素 $Q_{10}$ を含有する組成物であっても良い。通常は、組成物の成分が単純化でき調製も容易であることから、還元型補酵素 $Q_{10}$ が外部添加された組成物が好ましい。

## 【0036】

本発明の上記組成物は、そのまま使用することもできるが、それをカプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル）、錠剤、シロップ、飲料等の経口投与形態に加工して好ましく使用しうるし、クリーム、坐薬、練り歯磨き等のための形態に加工しても使用しうる。特に好ましくは、カプセル剤であり、とりわけ、ソフトカプセルである。カプセル基材としては特に制限されず、ゼラチンをはじめとして、他の基材（例えば、食品添加物として使用しうるカラギナン等の増粘安定剤やセルロース類を含む製造用剤）も使用しうる。

## 【0037】

本発明の効果を最大限に発揮するためには、例えば、窒素雰囲気等の不活性ガス雰囲気等の脱酸素雰囲気において、本発明の方法を実施するのが好ましく、又

、本発明の組成物を調製及び／又は保存するのが好ましい。上記の加工や加工後の保存も上記の不活性ガス雰囲気等の脱酸素雰囲気に行うのが好ましい。

## 【0038】

以上の組成、調製方法を採用することにより、油脂及び／又はポリオールが有する酸化防護効果は実質的に阻害されず、油脂及び／又はポリオール以外の成分を含まない組成物に比して、還元型補酵素 $Q_{10}$ の保持率が95%以上、好ましくは96%以上、より好ましくは97%以上の組成物を得ることができる。

## 【0039】

本発明によれば、還元型補酵素 $Q_{10}$ を酸化から好適に防護することができ、また、デヒドロアスコルビン酸類等の還元剤の酸化物が共存しない組成物を提供することができる。

## 【0040】

## 【実施例】

以下に製造例、実施例、比較例、参考例を掲げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。尚、純度及び還元型補酵素 $Q_{10}$ ／還元型補酵素 $Q_{10}$ の比率（重量比）は下記HPLC分析により求めた。

（HPLC分析条件）

カラム；SYMMETRY C18（Waters製）250mm（長さ）4.6mm（内径）

移動相； $C_2H_5OH$ ： $CH_3OH$ =4：3（v：v）

検出波長；210nm

流速；1ml/min

還元型補酵素 $Q_{10}$ の保持時間；9.1min

酸化型補酵素 $Q_{10}$ の保持時間；13.3min

## 【0041】

## （製造例）

100gの酸化型補酵素 $Q_{10}$ を25℃で1000gのヘプタンに溶解させた。攪拌（攪拌所要動力0.3kW/m<sup>3</sup>）しながら、還元剤として次亜硫酸ナトリウム（純度75%以上）100gに1000mlの水を加えて溶解させた水溶液

を、徐々に添加し、25℃、pH4～6で還元反応を行った。2時間後、反応液から水相を除去し、脱気した飽和食塩水1000gでヘプタン相を6回水洗した。このヘプタン相を攪拌（攪拌所要動力0.3kW/m<sup>3</sup>）しながら2℃まで冷却し、白色のスラリーを得た。なお、以上すべての操作は窒素雰囲気下で実施した。得られたスラリーを減圧ろ過し、湿結晶を冷ヘプタン、冷エタノール、冷水、冷エタノール、冷ヘプタンで順に洗浄（洗浄に用いた冷溶媒の温度は2℃）して、さらに、湿結晶を減圧乾燥（20～40℃、1～30mmHg）することにより、白色の乾燥結晶93gを得た（収率92.8モル%）。得られた結晶の還元型補酵素Q<sub>10</sub>/酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の比率は99.6/0.4であった。

## 【0042】

（実施例1～3、比較例1）

製造例で得られた結晶を6重量%となるように大豆油、グリセリンおよびそれらの混合物にそれぞれ添加し、40℃、空气中、遮光条件下に3日間保存後、液中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>/酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の比率を測定した結果と、比較のため、上記と同条件下で結晶を保存した場合の同比率を表1に示す。

## 【0043】

【表1】

		還元型補酵素Q <sub>10</sub> /酸化型補酵素Q <sub>10</sub> の比率
実施例1	大豆油	97.5/2.5
実施例2	グリセリン	95.3/4.7
実施例3	大豆油/グリセリン=8/2(重量比)	96.8/3.2
比較例1	結晶	75.0/25.0

## 【0044】

（実施例4～17）

製造例で得られた結晶を表2に示す各種油脂に6重量%となるように添加し、40℃、空气中、遮光条件下に3日間保存後、液中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>/酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の比率を測定した結果を表2に示す。なお、中鎖脂肪酸トリグリセリドは炭素数8の比率が6割、炭素数10の比率が4割のものを用了。

## 【0045】



【表 2】

実施例	油脂	還元型補酵素Q10／酸化型補酵素Q10の比率
4	大豆油	97.5／2.5
5	サフラワー油	95.2／4.8
6	ヤシ油	98.0／2.0
7	パーム油	97.2／2.8
8	菜種油	97.8／2.2
9	米油	97.0／3.0
10	落花生油	96.8／3.2
11	小麦胚芽油	96.5／3.5
12	豚脂	96.4／3.6
13	乳脂	97.5／2.5
14	エゴマ油	97.2／2.8
15	硬化魚油	97.5／2.5
16	綿実油	97.4／2.6
17	中鎖脂肪酸トリグリセライド	97.1／2.9

【0046】

(比較例 2)

製造例で得られた結晶をオリーブ油に 6 重量%となるように添加し、40℃、空气中、遮光条件下に 3 日間保存した。保存後の液中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>／酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の比率は 92.3／7.7であった。

【0047】

(実施例 18、19、比較例 3)

製造例で得られた結晶、大豆油及びビタミン E の以下に示す組成の組成物を調製した。これらを、40℃、空气中、遮光条件下に 3 日保存後、液中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>／酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の比率を測定した結果を表 3 に示す。

a) 組成物中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の含有率 4.42 重量%

補酵素Q<sub>10</sub>を除いた系を基準とするビタミン E 含有率 0.00 重量%

b) 組成物中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の含有率 4.42 重量%

補酵素Q<sub>10</sub>を除いた系を基準とするビタミン E 含有率 1.00 重量%

c) 組成物中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の含有率 4.42 重量%

補酵素Q<sub>10</sub>を除いた系を基準とするビタミン E 含有率 4.11 重量%

【0048】

【表 3】

	ビタミンEの含量(重量%)	還元型補酵素Q10/酸化型補酵素Q10の比率
実施例18	0.0	97.2/2.8
実施例19	1.0	95.5/4.5
比較例3	4.11	92.1/7.9

【0049】

(比較例4)

製造例で得られた結晶、大豆油及びビタミンEの以下に示す組成の組成物を調製し、40℃、空气中、遮光条件下に3日保存した。

【0050】

組成物中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>の含有率5.19重量%

補酵素Q<sub>10</sub>を除いた系を基準とするビタミンE含有率4.11重量%

保存後の液中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>/酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の比率は、92.9/7.1であった。

【0051】

(実施例20～22、比較例5～8)

製造例で得られた結晶を表4に示す油脂および/又は乳化剤に6重量%となるように添加し、40℃、空气中、遮光条件下に3日間保存後、液中の還元型補酵素Q<sub>10</sub>/酸化型補酵素Q<sub>10</sub>の比率を測定した結果を表4に示す。

【0052】

【表 4】

	食用油脂	還元型補酵素Q10/酸化型補酵素Q10の比率
実施例20	大豆油	97.5/2.5
実施例21	中鎖脂肪酸トリグリセライド(MCT)	97.1/2.9
実施例22	MCT/レシチン=90/10	96.5/3.5
比較例4	大豆油/Tween=25/75	20.1/79.9
比較例5	MCT/Tween=25/75	15.0/85.0
比較例6	MCT/Span=25/75	65.6/34.4
比較例7	Span	64.8/35.2

【0053】

## (参考例 1)

製造例 1 で得られた結晶の中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT、炭素数 8 : 炭素数 10 = 6 : 4)、大豆油、サフラワー油、米油に対する 30℃での溶解度を表 5 に示す。

【0054】

【表 5】

油脂	大豆油	サフラワー油	米油	MCT
溶解度 (重量%)	10.9	11.1	10.2	22.4

【0055】

## (実施例 23)

製造例 1 で得られた結晶を 6 重量%になるように大豆油に添加し、常法によりゼラチンのソフトカプセル剤を得た。

【0056】

## 【発明の効果】

本発明は、上述の構成よりなるので、還元型補酵素 Q<sub>10</sub> を酸化から防護して安定に保持するための簡便且つ好適な方法並びに組成物を提供することができる。

【書類名】

要約書

【要約】

【課題】 医薬品、治療薬、予防薬、食品、栄養機能食品、特定保健用食品、栄養剤、栄養補助剤、動物薬、飲料、飼料、化粧品等として有用な還元型補酵素Q<sub>10</sub>を安定化するための方法並びに組成物の提供。

【解決手段】 還元型補酵素Q<sub>10</sub>を、主成分が油脂（但し、オリーブ油を除く）及び／又はポリオールからなり、且つ、還元型補酵素Q<sub>10</sub>の安定化を実質的に阻害しない組成物とする。

【選択図】 なし。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000941]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

氏 名

鐘淵化学工業株式会社